ITEM 330 : HÉPARINE

Héparine = polysaccharide sulfaté de taille variable : activité anticoagulante **indirecte** par **fixation à l'antithrombine** via une **liaison pentasaccharidique**, accélérant (x 1000) **l'inactivation des facteurs de coagulation IIa (thrombine)** et **Xa.**
Selon la longueur de la chaîne d'héparine :
- Importante (> 18 monosaccharides) : inactivation équivalente des facteurs IIa (thrombine) et Xa (HNF).
- Plus courte : inactivation principalement du **facteur Xa** (HBPM : Xa > IIa) voir quasi exclusivement (Fondaparinux).

HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

= **Glycosaminoglycane de haut poids moléculaire**, extrait de muqueuses animales (porc, bœuf) :
- Action anti-IIa et anti-Xa équivalentes.
- Autres : mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique, action **anti-inflammatoire**, **pro-agrégant plaquettaire**, active le tPA, **inhibe la prolifération endothéliale**, **antialdostérone**, active la lipoprotéine lipase et la lyse du collagène.

Pharma-cocinétique	- Inactivé *per os* : administration seulement en **IV** ou **sous-cutanée.** - Biodisponibilité très variable d'un patient à l'autre. - Forte fixation protéique et tissulaire : nécessité d'une **dose de charge** (bolus). - Demi-vie : IV = **60-120 minutes**, SC = **4 h.** - **Élimination réticulo-macrophagique** (indépendant de la fonction rénale) : ↗ par un état inflammatoire. - **Ne traverse pas** la barrière placentaire (haut PM). - Non contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale => **intérêt principal en pratique +++.**	
Molécule	- HNF IV = **héparinate de sodium** = **1 mL = 5000 UI.** - HNF SC = **héparinate de calcium (Calciparine®)** : **1 mL = 25 000 UI.**	
À but préventif	- Prévention thromboembolique à risque modéré ou élevé.	- **Calciparine® SC** : **5000** UI/**0,2** mL x **2 fois**/jour. → Ne nécessite pas de surveillance anti-Xa ou du TCA.
À but curatif	- TVP, EP surtout si thrombolyse prévue. - Embolie artérielle. - Prothèse valvulaire mécanique (mais rare). - FA (mais rare). - En cas de contre-indication aux HBPM et fondaparinux : SCA. - Anticoagulation circuit de dialyse.	- **HNF IVSE** : bolus de **80** UI/kg puis **18** UI/kg/h. ou **500** UI/kg/j. - **Calciparine SC** : **400** à **800** UI/kg/j en **3 injections.**
CI absolue	- **Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II** sous HNF ou HBPM - **Risque hémorragique** : . Lésion organique à risque de saignement. . Hémorragie intracérébrale. . Saignement évolutif cliniquement significatif. . Trouble de l'hémostase. - **Dissection aortique.** - **Anesthésie péridurale ou rachianesthésie** : contre-indiqué pendant un traitement curatif par héparine.	
CI relative	- **Injection IM** ou **intra-articulaire** récente. - **HTA sévère non contrôlée.** - **Ulcère gastroduodénal évolutif.** - **Endocardite infectieuse** (sauf sur prothèse valvulaire mécanique, FA). - **Péricardite.** - **AVC ischémique étendu** à la phase aiguë.	

HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE

= Fragmentation de polymères d'HNF et sélection des chaînes courtes : perte partielle de l'effet anti-IIa avec conservation de l'effet anti-Xa.

Pharma-cocinétique	- **Élimination rénale** : contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (dose curative). - Demi-vie SC = **3-6 h.** - Variabilité interindividuelle très faible : surveillance de l'activité Xa seulement si terrain à risque. - Biodisponibilité 90 %. - Pas d'antidote spécifique.	
Molécules	**Enoxaparine (référence)**	***Lovenox®***
	Tinzaparine	*Innohep®*
	Daltéparine	*Fragmine®*
	Nadroparine	*Fraxiparine®*
À but préventif	- Prévention de MTEV à risque modéré ou élevé.	- Risque modéré : **enoxaparine 2000** UI/**0,2** mL/j, jusqu'à 2 h avant chirurgie. - Risque élevé : **enoxaparine 4000** UI/**0,4** mL/j, jusqu'à 12 h avant chirurgie.
À but curatif	- TVP. - EP (sauf haut risque et risque intermédiaire haut). - SCA (STEMI ou NSTEMI). - FA (hors AMM).	- **Enoxaparine** : **100** UI ou **0,01** mL/kg x 2/jour. - **Tinzaparine** : **175** UI/kg x 1/jour. - **Daltéparine** : **100** UI/kg x 2/jour. → Sans surveillance anti-Xa sauf cas particulier : cible = **0,5 à 0,8** UI/mL.
CI	- **Insuffisance rénale sévère** : **DFG < 30 mL/min** (possible en prophylaxie si DFG entre 15-30 mL/min pour l'Enoxaparine). - Identique HNF : **risque hémorragique, hémorragie active, atcd de TIH de type 2, dissection aortique.**	

HBPM/HNF	Effets indésirables	**Hémorragie**	= De **1 à 4 %** sous dose curative et **1 à 2 %** sous dose préventive. - **Asymptomatique** : TCA > 3 ou activité anti-Xa élevée. - **Mineure** : . Traitement symptomatique (hémostatique local…) . Contrôle TCA ou anti-Xa : arrêt de l'héparine rarement nécessaire. - **Majeure** : . Traitement symptomatique. . Contrôle TCA et activité anti-Xa : **arrêt systématique de l'héparine.**	
			Antagonisation	= **Sulfate de protamine** : 1 mg IVL = 100 UI d'HNF. - Indiqué si surdosage avec hémorragie grave. - Efficace surtout sur l'HNF (sur l'effet en rapport avec le facteur IIa). - Peu efficace sur l'HBPM.
		- **Thrombopénie induite par l'héparine.** - Traitement prolongé à dose élevée : **ostéoporose** (HNF++), **hyperkaliémie,** thrombocytose, hépatite, hyperéosinophilie. - Autres : **éruptions cutanées**, ↗ **transaminases**, **alopécie**, **priapisme**, **insuffisance surrénalienne aiguë.**		
MODALITES DE PRESCRIPTION	Avant le traitement		- Dépister une anomalie de la coagulation : **NFS, plaquette, bilan de coagulation.** - Recherche **d'insuffisance rénale** (HBPM) ou **syndrome inflammatoire** (HNF) : adaptation de dose.	
	Pendant le traitement		- Surveillance clinique : signes hémorragiques… - **Numération plaquettaire** systématique sous HBPM ou HNF (sauf traitement par HBPM en contexte médical ou lors d'une grossesse) : **2 fois/semaine** pendant **3 semaines** puis **1/semaine.**	
	Surveillance de l'efficacité		= Dosage du TCA et/ou de l'activité anti-Xa (héparinémie) sous traitement curatif. → En cas de déficit en facteur XII, antithrombine ou anticoagulant circulant : suivi de l'**héparinémie.**	
		Sous HNF curatif	= Surveillance systématique **1 fois/jour** : **TCA** ou activité anti-Xa si TCA anormal. - Cible : . **TCA** = **2 à 3.** . **Activité anti-Xa** = **0,3 à 0,7 UI/ml.** - Dosage **4 h** après instauration/changement de dose pour l'héparine sodique et la calcique en 2 injections, à H8 si calcique en 3 injections. → Absence d'élévation du TCA : évoquer un **déficit en antithrombine.**	
		Sous HBPM curatif	= Surveillance non systématique : **activité anti-Xa =>** objectif = **0,3 à 0,7** UI/ml. - Indiqué en cas de situation à risque : . IR modérée : DFG = 30 à 60 ml/min. . Poids extrême : obèse ou < 50 kg. . Sujet âgé, enfant ou grossesse. . Risque ou manifestation hémorragique. - Dosage : . Si **1 injection/j** : après 2 injections, à **3-4 h.** . Si **2 injections/j** : après 3 injections, à **4-6 h.**	
	Relai AVK		- Début des AVK entre le 1er et le 3e jour (en l'absence de contre-indication) : éviter une héparinothérapie prolongée > 8-10 jours (limite le risque de TIH).	
	Interactions		- Interactions pharmacodynamiques avec les autres médicaments ayant une action sur la coagulation : . Fibrinolytiques. . Antivitamines K. . Anticoagulants oraux directs. . Aspirine, clopidogrel et autres anti-agrégants. . Inhibiteur de la recapture de la sérotonine. . AINS (piroxicam notamment). . Corticoïdes à forte dose.	
FONDAPARINUX	= **Penta-saccharide de synthèse** : fixe l'antithrombine III → activité anti-Xa exclusive indirecte. - Arixtra®.			
	Modalités		- Administration **sous-cutanée** uniquement. - Biodisponibilité 100 %. - **Élimination rénale.** - Demi-vie SC = **17-21** h. - Ne nécessite aucune surveillance systématique de la numération plaquettaire et de l'activité anti-Xa. - **Anti-Xa cible** = **0,5 à 1 UI/mL** → suivi surtout en cas d'insuffisance rénale modérée. - Pas d'antidote spécifique.	
	Indication	Préventif	- Prévention de MTEV : 1 injection/j (**2,5 mg/j**) à partir de 6 h après l'intervention mais peu utilisé en prophylaxie (augmentation du risque hémorragique par rapport aux HBPM).	
		Curatif	- TVP, TV Superficielle des membres inférieurs. - EP non grave, bien tolérée : **7,5 mg/j** (5 mg si < 50 kg et 10 mg si > 100 kg). - SCA sans sus-décalage ST : **2,5 mg** en 1 injection/j.	
	CI		- **Insuffisance rénale sévère** : **DFG < 30 mL/min.** - Femmes enceintes et allaitement.	
	EI		- **Risque hémorragique,** sans antidote disponible. - Hépatite, troubles digestifs, œdèmes périphériques. - Posologie spécifique chez les obèses et les faibles poids. → **Mais aucun risque de TIH.**	

CODEX.:, S-ECN.COM

AUTRE	= **Antithrombine direct** (**anti-IIa**) par voie parentérale : utilisé en cas de TIH de type 2. - **Héparinoïde** (molécule synthétique) : **danaparoïde** (Orgaran®). - **Dérivé de l'hirudine** (extrait de liquide produit par des sangsues) : **lépirudine** (Refludan®).
ÉCHEC	**Principales causes d'échec** avec récidive de thrombose (par ordre de fréquence décroissante) : - Limite du bénéfice des héparines sur certaines étiologies de thrombose (MTEV associée au cancer surtout !) - Thrombopénie induite par l'héparine. - Inadéquation entre la galénique/posologie et les poids extrêmes. - Inobservance, notamment en cas d'intolérance aux injections. - Erreur diagnostique : imagerie thoracique (HTAP post-embolique, tumeur intravasculaire, embole non cruorique…), échographie (hématome, structure nerveuse…) - Déficit en antithrombine III.

THROMBOPÉNIE INDUITE À L'HÉPARINE

- **HNF (0,5-3 %) et HBPM (0,1 %).**
- **TIH de type 1** : bénigne, origine non immune (effet pro-agrégant plaquettaire de l'héparine), apparition précoce < 5 jours, modérée > 100 G/L, sans complication, régresse malgré la poursuite du traitement.
- **TIH de type 2** = origine immunologique, potentiellement grave, d'apparition plus tardive vers J7-J10 : **IgG anti-facteur 4 plaquettaire** modifié par l'héparine => activation plaquettaire intense + activation de la coagulation → thrombose veineuse et/ou artérielle supérieure au risque hémorragique.

. Maladie rare : HNF > HBPM > danaparoïde > fondaparinux (exceptionnelle).
. Plus fréquentes en situations chirurgicales (y compris césarienne) et surtout cardiovasculaires ou en cas de cancer.
. Évolution fatale dans 10 % des cas.

DIAGNOSTIC

C

Accident thrombotique veineux et/ou **artériel, parfois multifocaux et de siège atypique :**
- **Thrombose veineuse** (plus fréquente) : **TVP** dans 50 % des cas, **EP** dans 10-25 % des cas.
- **Thrombose artérielle** : de tout territoire (aorte abdominale et ses branches), avec aspect de **thrombus blanc.**
- **Complication neurologique** dans 9,5 % des cas : **AVC, thrombophlébite cérébrale.**
- **Résistance à l'héparinothérapie** avec **extension du processus thrombotique initial.**

Chronologie :
. Typiquement **entre 5 et 15 jours** après début de l'héparine.
. Parfois avant J5 en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois : dès le 1er jour de traitement.
. Plus long en cas de traitement par **HBPM** : dans les 3 semaines.

Autres :
- Plus rare :
. **Nécrose cutanée au point d'injection.**
. **Nécrose hémorragique des surrénales.**
- **CIVD** associé (10 à 20 % des cas, n'exclut pas le diagnostic de TIH) : **hémorragie.**

Score des 4 T
- **Score intermédiaire/faible (≤ 5)** et **Ac anti- FP4/H négatifs** : TIH peu probable.
- **Score élevé (≥ 6)** et/ou **Ac anti- FP4/H positifs** : TIH possible ou probable.

	Thrombopénie	Délai	Thrombose	Autre cause
+2	**Chute > 50 % < 100 g/L**	5 à 10 jours	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique aiguë	Aucune autre cause évidente
+1	Chute 30 de 50 % ou 10 à 20 G/L	> 10 jours	Récidive/extension de la thrombose Érythème	Autre cause possible
+0	Chute < 30 % < 10 G/L	< 5 jours sans traitement récent (< 100 jours)	Aucune	Aucune autre certaine

PC
- **Thrombopénie : plaquettes < 100 G/L** (mais reste souvent > 20 G/L) ou **diminution > 30-50 %.**
- Mise en évidence des **Ac associés** aux TIH (prélèvement après arrêt de l'héparine de préférence).
- Recherche d'Ac anti- **FP4/H** et test fonctionnel :
  . **Ac anti-FP4/H** en présence d'héparine : d'emblée.
  . **Test d'activation plaquettaire** : si TIH possible ou probable.
  . **Test de libération de sérotonine radio-marqué.**
- Normalisation des plaquettes à l'arrêt de l'héparine : réascension après 48 h d'arrêt, correction en 4 à 7 jours.

TTT

→ **Hospitalisation en USI** et contact avec un laboratoire d'hémostase spécialisé.
- Arrêt immédiat de toute héparine dès la suspicion diagnostique (y compris purge de cathéter) et contre-indication à vie.
- Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine.
- **Déclaration** au **centre régional de pharmacovigilance** de toute suspicion de TIH.
- Contre-indication formelle : **HBPM**, **transfusion de plaquette** (sauf urgence vitale).
- Suivi : **NFS** 1/jour jusqu'à normalisation (en quelques jours → meilleur argument diagnostique).

CODEX.:, S-ECN.COM

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td>Anti-coagulation curative</td><td>- Danaparoïde sodique (Orgaran®) SC ou IVSE : adapté à la fonction rénale, surveillance anti-Xa.
→ Si inefficace : évoquer une réactivité croisée (5 à 10 % dans cas) et passer sous lépirudine.
- Lépirudine IVSE uniquement : surveillance TCA, temps d'écarine ⍰ risque majeur d'hémorragie.
- Argatroban (Arganova®) : utilisable si réaction croisée héparine/danaparoïde sodique.
- Autres :
. Pronostic fonctionnel d'un membre/pronostic vital : thrombolyse IV, chirurgie.
. AVK : non utilisé seul à la phase aiguë, introduit au plus tôt dès réascension plaquettaire > 100.
. Fondaparinux : non utilisé à la phase aiguë, possible en cas de récidive.
. AOD.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">PREVENTION</td><td>Surveillance des plaquettes</td><td>En fonction du risque :
<table><tr><th></th><th>Contexte</th><th>Schéma</th><th>Faible</th><th>Intermédiaire</th><th>Elevé</th></tr><tr><td rowspan="4">HNF</td><td>Chirurgie</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Curatif</td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>CEC, EER, ECMO, CPIA</td><td></td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Prophylactique</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td rowspan="3">HBPM</td><td>Chirurgie</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td>Cancer</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td>+</td><td></td><td></td></tr></table>- Risque faible : absence de surveillance de plaquette.
- Risque intermédiaire : une à deux fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois.
- Risque fort : deux à trois fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois.

Surveillance dès la 1re heure après introduction d'héparine si administration d'héparine dans les 3 mois précédant.</td></tr>
<tr><td>Prévention primaire</td><td>- Durée d'utilisation des héparines : la plus courte possible.
- Relais précoce par AOD ou AVK lorsque possible.
- Utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées.</td></tr>
<tr><td>Prévention 2ndre</td><td>- Certificat médical attestant le diagnostic de TIH pour chaque patient.</td></tr>
</table>